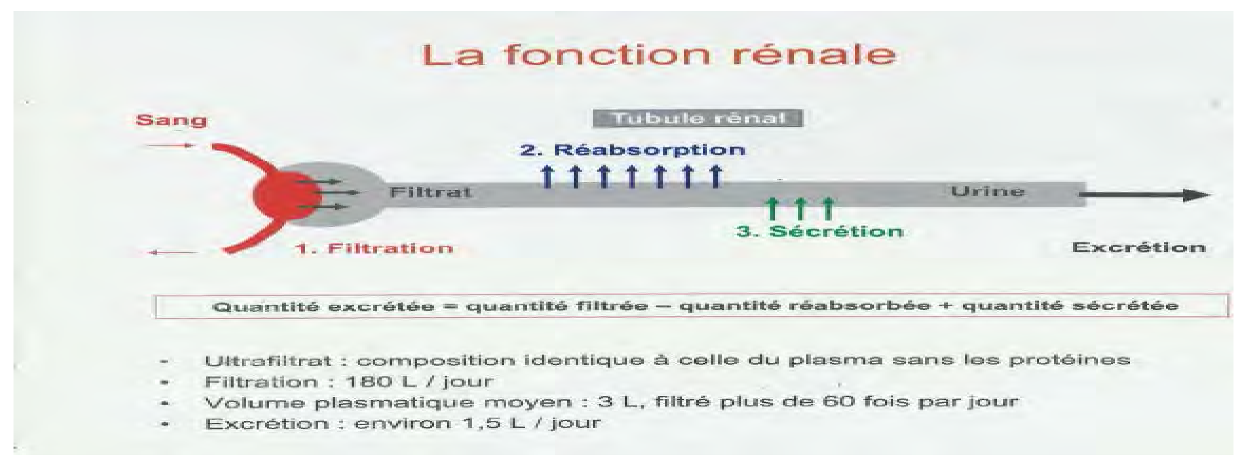
Physiologie rénale Transports tubulaires

I-Introduction

• L'urine primitive qui arrive dans le tubule rénal après filtration va subir d'importantes modifications avant d'être excrétée sous sa forme définitive: -réabsorption: l'eau et les substances dissoutes essentielles à l'organisme retournent du filtrat vers la circulation sanguine; -sécrétion: les substances indésirables ou en excès sont extraites du sang et passent dans l'urine primitive du tubule rénal par sécrétion transcellulaire; -certaines substances produites par le métabolisme des cellules tubulaires arrivent dans le tubule par sécrétion cellulaire. Transports tubulaires I-Introduction

• Environ 180L de plasma sont filtrés chaque jour pour un volume urinaire final journalier de 1à3L, ce qui signifie que 99%du filtrat est réabsorbé dans les tubules.

• Dans l'urine, on retrouve principalement des éléments d'origine plasmatique et accéssoirement des éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales.



II-Mécanismes des transports tubulaires

• La filtration laisse passer presque tous les composants du plasma à part les protéines et les cellules sanguines.

• La réabsorption et la sécrétion tubulaires sont des processus très sélectifs.

• Grâce à cette sélectivité que les reins arrivent à contrôler l'excrétion des substances indépendamment les unes des autres.

• Ce qui est fondamental pour la régulation du volume et de la composition des différents liquides corporels .

II-Mécanismes des transports tubulaires

1-Transports passifs : les mouvements passifs se font par diffusion simple ou facilitée selon des gradients de concentration ou de potentiel électrique ou de pression osmotique (pour l'eau). Ces transferts tubulaires passifs empruntent deux voies :

-la voie transcellulaire : le transfert a lieu à travers la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale des cellules épithéliales;

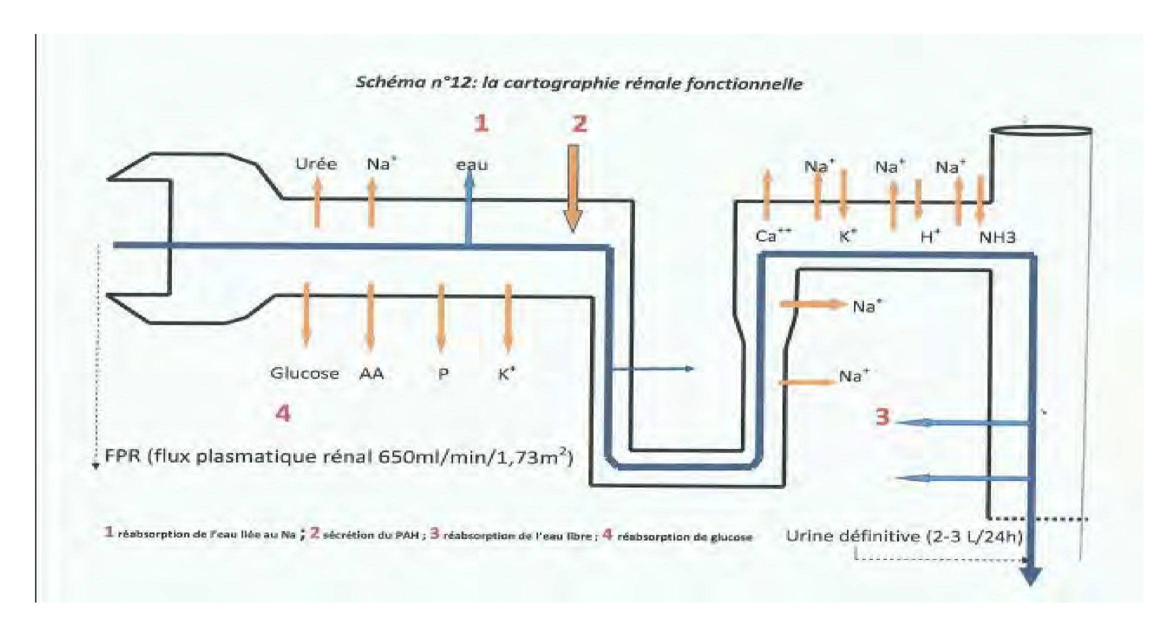
-la voie paracellulaire : le transfert a lieu entre la lumière et l'interstitium à travers les espaces intercellulaires.

2-Transports actifs :

• Le transport actif peut déplacer une substance dissoute contre son gradient de concentration électrique et chimique pour se faire, il doit consommer de l'énergie fournie par le métabolisme cellulaire.

• Transport actif primaire: lié directement à une consommation d'énergie comme l'hydrolyse de l'ATP ; cas de la Na+ /k+ ATPase.

• Transport actif secondaire comme celui utilisé pour la réabsorption du glucose, le transport est lié de façon indirecte à la source d'énergie en se servant d'un gradient ionique.



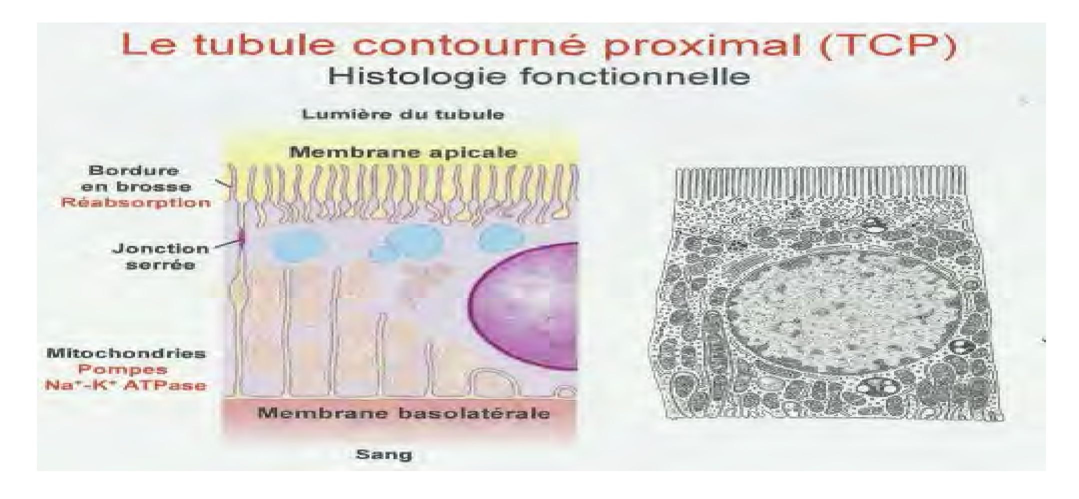
III-Cartographie

A-Epithélium tubulaire :

• Hétérogénéité axiale du tubule rénal: segmentation en parties successives présentant des propriétés spécifiques de transport (nature des substances transportées, mécanismes moléculaires et cellulaires et mode de régulation de ces transports).

• Les cellules épithéliales du tubule sont dites polarisées; distinction fonctionnelle: -membrane luminale (côté urine); -membrane basale (côté sang). III-Cartographie A-Epithélium tubulaire

• Les cellules du tube proximal (surtout la partie initiale) possèdent: - au pôle luminal une haute bordure en brosse (microvillosités) ce qui accroît la surface de la membrane, - au pôle basolatéral de profondes invaginations (labyrintes basales) qui sont en contact avec les mitochondries qui apportent de l'ATP pour les pompes Na+ ,K+ -ATPase localisées dans la membrane basolatérale (de toutes les cellules épithéliales).



• La portion distale ne nécessite pas de bordure en brosse car la réabsorption diminue fortement à ce niveau.

• Les segments initiaux du néphron assurent quantitativement la majeure partie des transports d'eau et de solutés.

• Les transports au niveau des segments distaux sont de faible amplitude mais sont la cible de régulations très fines.

B-Transfert néphrotique de l'eau et de certaines substances :

Le moteur de la plupart de ces processus de transport est le transport de Na+ et de K + grâce à la pompe Na+ ,K+ -ATPase basolatérale du tubule rénal.

A-Transport du Na+ :

• minéral ultrafiltrable;

• 99% du Na filtré est réabsorbé dont:

1/60 à70 % au niveau du tubule proximal par: -réabsorption active
. -réabsorption passive

a-Réabsorption active par la Na+ ,K+ -ATPase basolatérale et entrée apicale passive par:

-l'antiport Na+ /H+ ;

-des cotransports avec le glucose, les aa, et les phosphates.

• Cette réabsorption de Na est couplée à celle des ions HCO- 3 (partie initiale) et avec celle des ions Cl⁻ (parties intermédiaire et terminale).

• Le Cl⁻porteur d'une charge négative est réabsorbé par un mécanisme passif sous l'effet du gradient électrique créé par la réabsorption des ions sodium porteurs d'une charge positive.

b-réabsorption passive par la voie paracellulaire. Cette réaborption massive de Na entraîne de manière isoosmotique celle de l'eau.

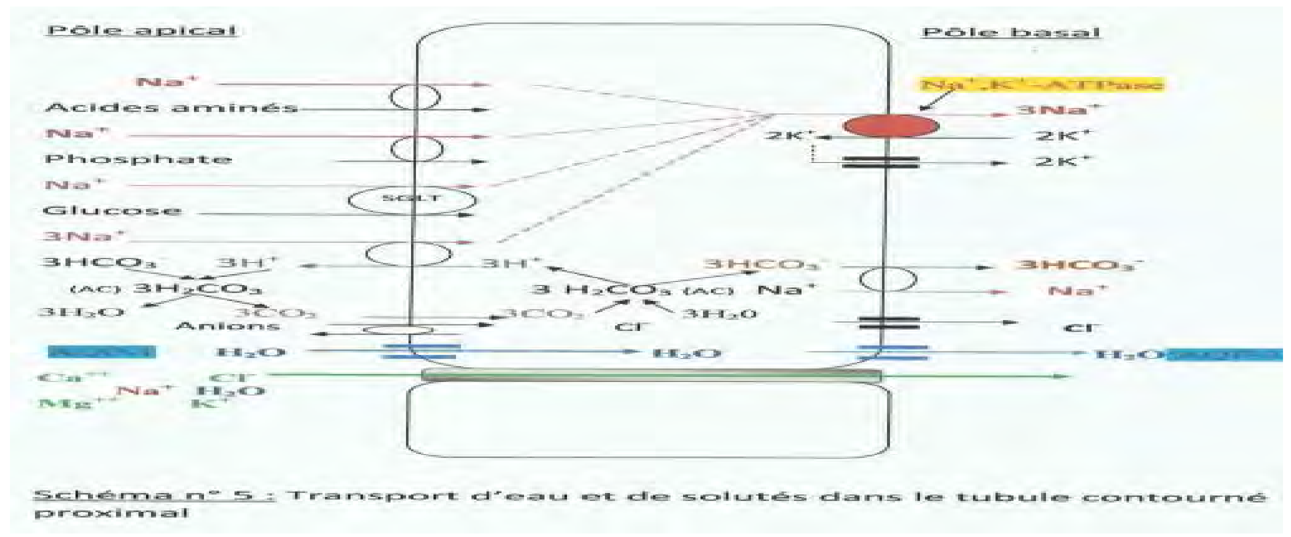


Schéma n° 5 : Transport d'eau et de solutés dans le tubule contourné proximal

2/20 à 30% au niveau de l'anse de Henle

• BLAH est perméable au sodium et imperméable à l'eau,elle réabsorbe 15% des charges filtrées de Na:

-réabsorption active: l'entrée apicale de Na^+ s'effectue par un transporteur électroneutre qui couple l'entrée d'un ion Na^+, d'un ion K^+et de 2 ions Cl^- (NKCC2) sensible aux diurétiques de l'anse (furosémide) et sortie basolatérale active(pompe Na+ ,K+ -ATPase);

-réabsorption passive par la voie paracellulaire.

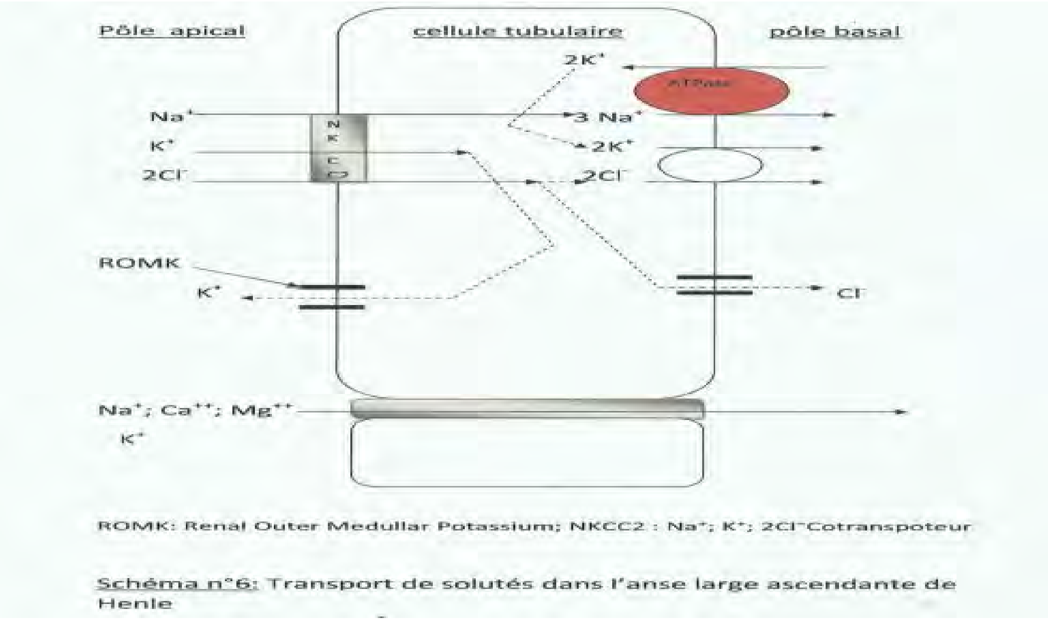


Schéma n°6: Transport de solutés dans l'anse large ascendante de Henle

3/TCD réabsorbe avidement le NaCl.

• L'entrée apicale s'effectue par un cotransport électroneutre de NaCl (NCC) qui est la cible des diurétiques thiazidiques.

• Dans la partie terminale du TCD, le Na pénètre de façon électrogénique par le canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (ENaC).

4/Tubule connecteur et Canal collecteur : siège d'une régulation hormonale affinée de l'excrétion de Na+ sous l'action de l'aldostérone:

• réabsorption active de Na^+ due aux pompes Na^+,K^+- ATPase basolatérales, entrée au pôle apical des cellules principales est passive via le canal(ENaC);

• l'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ et la sécrétion de K^+ en induisant la néosynthèse des canaux (ENaC) et des pompes Na^+,K^+-ATPase .

B-Transport de l'eau:

Chaque jour le rein filtre 180L/J, les transferts tubulaires vont aboutir à l'excrétion de 1à3 L/J.

1/Tubule proximal: réabsorption de 60à70% du volume filtré: - réabsorption isoosmotique et entièrement proportionnelle à celle des solutés: « obligatoire » entrainée par la réabsorption du Na^+ et des autres solutés.

L'eau diffuse par voie:

-paracellulaire ;

-transcellulaire grâce à des canaux à eau (aquaporine1 =AQP1) présents au niveau des membranes apicale et basolatérale. L'urine reste isotonique le long de ce segment tubulaire.

Mécanisme: la pression oncotique dans les capillaires péritubulaires constitue la force motrice de la réabsorption de l'eau: balance glomérulotubulaire.

2/TCD : segment imperméable à l'eau

3/Anse de Henle : 20% d'eau filtrée sont réabsorbés:

• BDH perméable à l'eau(présence d'AQP-1); • BLAH : imperméable à l'eau(absence d'aquaporines)

4/Canal collecteur : réabsorption facultative d'eau soumise à régulation: • à l'état basal, il est imperméable à l'eau; • en présence de vasopressine(ADH),il devient très perméable, en raison de la mise en place à leur membrane apicale d'AQP-2(canal hydrique).

C-Transport du potassium:

• K + est le principal cation intracellulaire.

• K + ultrafiltrable ,subit un double transfert tubulaire(réabsorption et sécrétion)

1/Tubule proximal : réabsorption de 65 à 70% du K^+ filtré, par la voie paracellulaire ; due à l'augmentation de la concentration intratubulaire du K+ au fur et à mesure de la réabsorption d'eau

2/BLAH : réabsorption de 30% du K+ filtré, par les voies trans et paracellulaires:

-le K+ entre dans les cellules à travers les membranes apicale(via le cotransporteur NKCC2) et basolatérale (via la Na,K-ATPase),et il ressort passivement à travers ces deux membranes respectivement via des canaux potassiques et un cotranporteur K-Cl;

-la réabsorption paracellulaire de K^+est secondaire à la perméabilité cationique de cette voie et à l'existence d'une différence de potentiel électropositive du coté luminal.

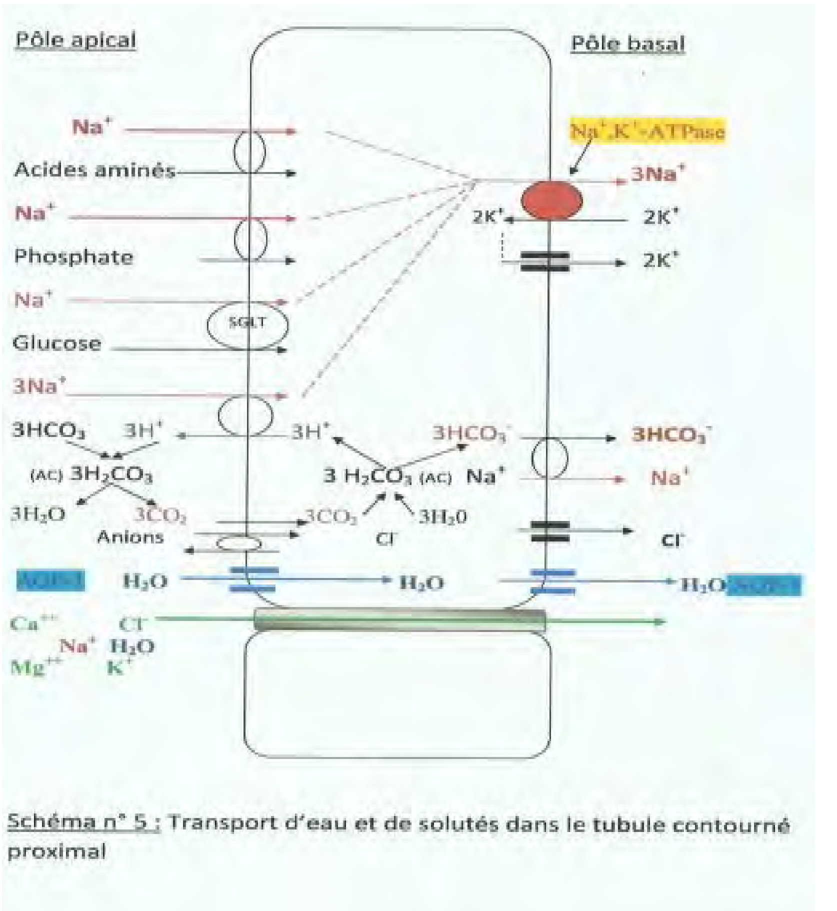
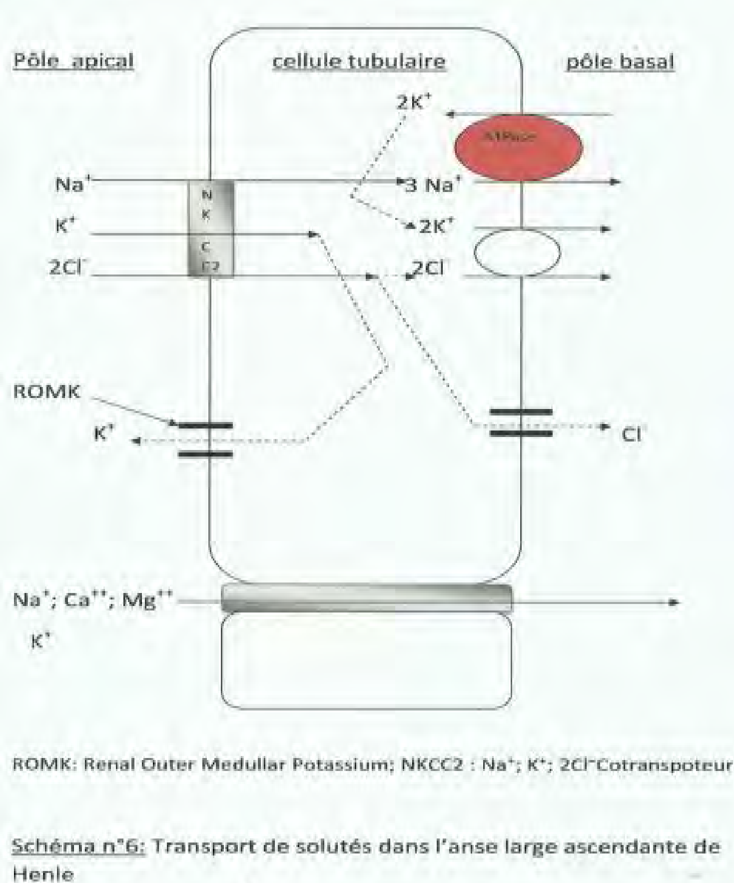


Schéma n° 5 : Transport d'eau et de solutés dans le tubule contourné proximal



ROMK: Renal Outer Medullar Potassium; NKCC2 : Na+; K+; 2Cl-Cotranspoteur

Schéma n°6: Transport de solutés dans l'anse large ascendante de Henle

3/Tubule connecteur et tubule collecteur : sécrétion de K+ par les cellules principales ; le K+ accumulé dans la cellules par la Na+ ,K+ -ATPase basolatérale ressort dans la lumière tubulaire par les canaux potassiques apicaux.

D-Transport du phosphate:

• Le phosphate est ultrafiltrable et 80 à 85% du phosphate filtré sont réabsorbés, principalement par le tubule proximal qui est sensible à l'action de la parathormone(PTH).

• l'entrée apicale active de phosphate dans la cellule tubulaire grâce à un cotransporteur du phosphate avec le sodium (Na-Pi). C'est un processus saturable, limitant la capacité de réabsorption (TmPi).

• la sortie basolatérale du phosphate est passive le long de son gradient de concentration.

E-Transport du calcium : La concentration de Ca2+ ultrafiltrable (1,5mmol/L), 98à99% du Ca2+ sont réabsorbés:

1/Tubule proximal : 65% du Ca2+ par la voie paracellulaire, perméable à cet ion. En effet, la réabsorption iso-osmotique d'eau et de Na^+ entraine une augmentation progressive de la concentration luminale de Ca2+ .

2/BLAH(partie corticale) : 20% du Ca2+ par la voie paracellulaire grâce à la réabsorption de NaCl qui génère un potentiel transépithélial électropositif du coté luminal.

3/TCD et canal collecteur réabsorbent environ 10% uniquement par voie transcellulaire:

-le Ca2+ pénètre dans la cellule au travers de la membrane apicale, selon son gradient électrochimique, grâce à un canal calcique

-le Ca2+ ressort au pôle basolatéral, contre son gradient électochimique, grâce à un échangeur NaCa et/ou une calcium-ATPase.

F-Transport de magnésium: 94à97% de Mg2+filtrés sont réabsorbés.

1/Tubule proximal : 20 à 30% du Mg2+ filtrés par la voie paracellulaire.

2/BLAH : site majeur de réabsorption de Mg2+(50% du Mg filtré) par la voie paracellulaire.

G-Transport de glucose:

• Le glucose est librement filtré. A concentration plasmatique normale(5,5mmol/L), tout le glucose filtré est réabsorbé par le tubule proximal:

-l'entrée luminale est un cotranport actif secondaire via les protéines SGLT(sodium-glucose transporter). C'est une étape limitante ; où l'occupation de tous les sites transporteurs définit la capacité tubulaire maximale de réabsorption(TmG)

-la sortie basale du glucose est une diffusion passive par les systèmes de diffusion facilitée insensibles à l'insuline (GLUT1et2).

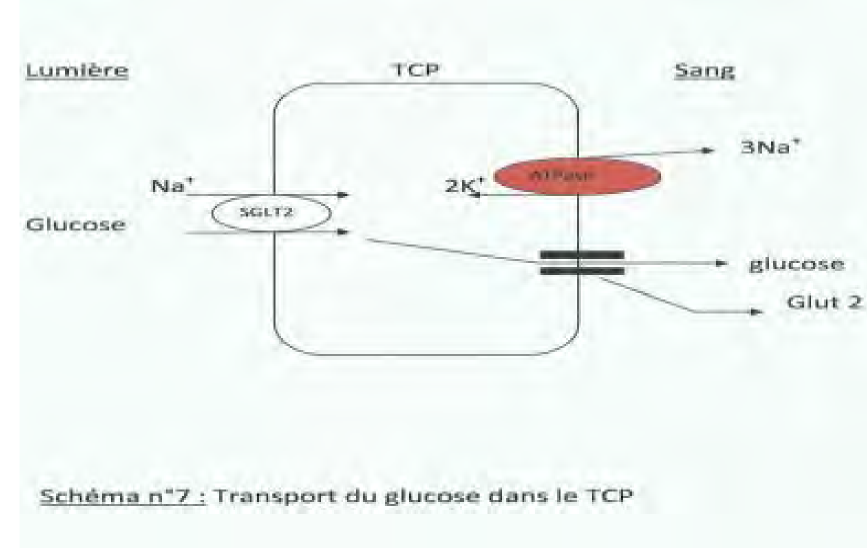
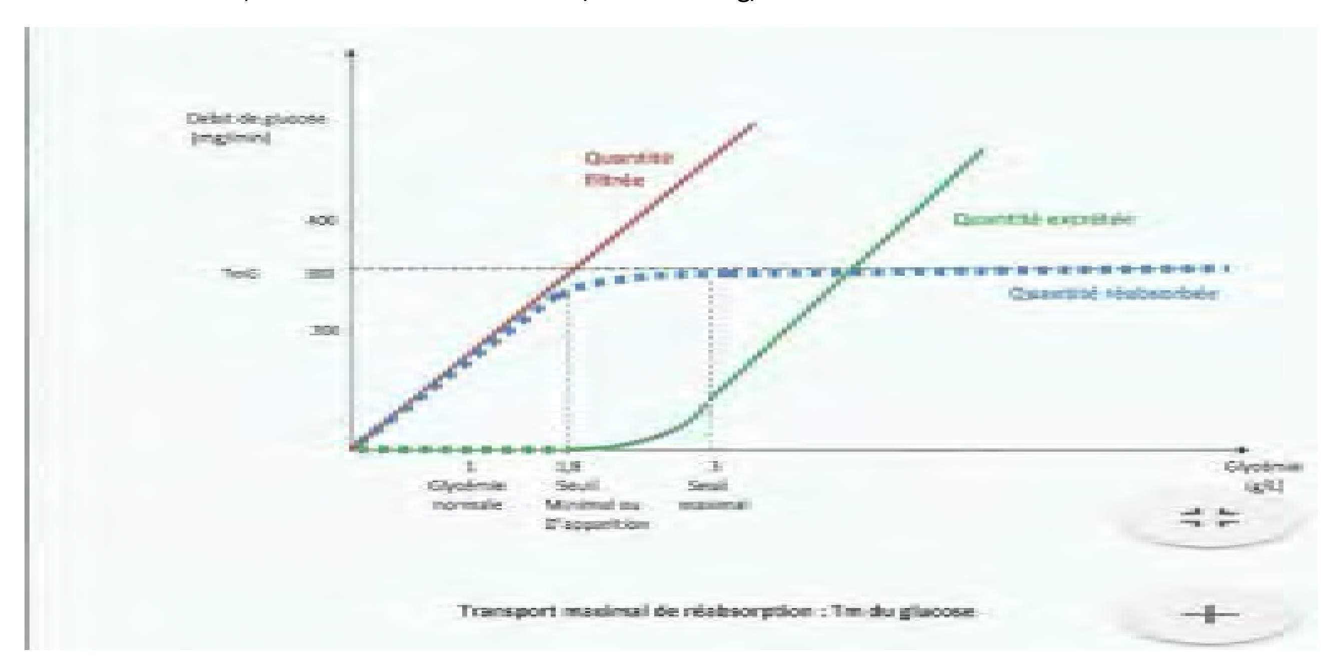


Schéma n°7 : Transport du glucose dans le TCP

G-Transport du glucose Quand on élève la glycémie: -au dessus d'un seuil minimal ou d'apparition ≈ 10mmol/L, une glycosurie apparait; -au dessus d'un seuil maximal≈ 17mmol/L, la capacité maximale de réabsorption de tous les néphrons est mise en jeu et la glycosurie varie proportionnellement avec la glycémie. Dans ces conditions, le TmG est atteint ≈ 2mmol/min ≈ 360mg/min.



Transport maximal de réabsorption : Tm du glucose

H-Transport des acides aminés:

• Comme pour le glucose, la réabsorption des acides aminés(Aa) est un cotransport actif secondaire NaAa au pôle luminal des cellules épithéliales proximales.

• Ce transporteur est stéréospécifique et saturable. La réabsorption est normalement quasitotale (99%) et les Aa absents des urines terminales.

I-Sécrétion des anions et des cations organiques :

Le tubule proximal dispose de mécanismes de transport actif pour la sécrétion de nombreux produits résiduels et étrangers:

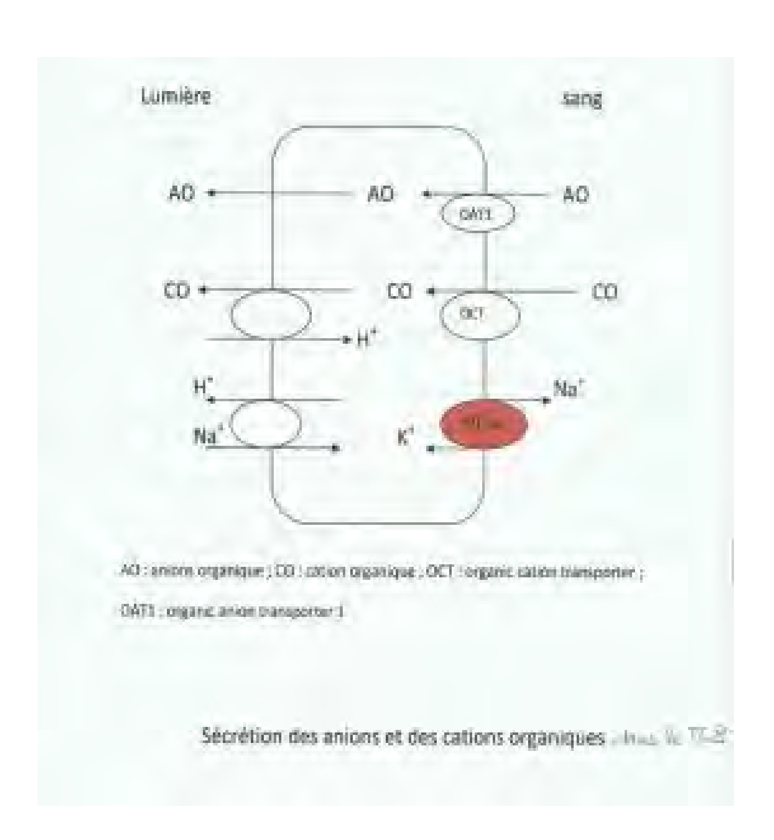
- anions organiques(AO^-)endogènes(urates, sels biliaires, prostaglandine,…)et exogènes(furosémide, peni G, et PAH). La plupart sont des acides organiques faibles et partagent le mode d'excrétion du PAH.

-cations organiques(CO^+) endogènes(créatinine, adrénaline, histamine) et les médicament(atropine, morphine,…).

La sécrétion des acides organiques participe avec la filtration glomérulaire à leur élimination rénale:

-étape basolatérale active de la sécrétion des AO^-

-étape apicale active de la sécrétion des CO^+



AO : anions organique ; CO : cation organique ; OCT : organic cation transporter ;
OAT1 : organic anion transporter 1

Sécrétion des anions et des cations organiques

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

L'osmolarité de l'urine humaine varie de 60 à 1200 mOsm/kg d'eau, extrêmes qui définissent les pouvoirs de dilution et de concentration du rein qui reposent sur quatre éléments clés :

1-le segment de dilution(la BLAH);

2- l'anse de Henle : système multiplicateur de concentration par contre courant;

3-la régulation de la perméabilité hydrique du canal collecteur : présence ou absence d'ADH;

4-l'organisation de la vascularisation: le système des vasa recta constitue un échangeur à contre-courant

A-Dilution de l'urine et création d'un gradient osmotique corticopapillaire:

La réabsorption d'eau à travers des cellules du CC en présence d'ADH nécessite la présence d'un gradient osmotique transépithélial favorable entre le fluide tubulaire et l'interstitium:

1/-Dans la partie corticale du CC : ce gradient transépithélial est lié à l'hypotonicité du fluide tubulaire(dilution de l'urine≈100mOsml/Kg) tandis que l'interstitium est isotonique au plasma(300mOsml/Kg)

2/-Dans la partie médullaire du CC, c'est l'hypertonicité interstitielle qui permet la réabsorption d'eau. Cette hypertonicité s'accroit de la médullaire externe(300mOsml/kg) vers la papille(1200mOsml/Kg) constituant le gradient osmotique interstitiel corticopapillaire(GOC-P).

L'hypotonicité du fluide tubulaire délivré au CC et le (GOC-P) sont générés par les transports d'eau et de solutés dans les segments tubulaires en amont du CC.

a-Dans la médullaire externe;

• Amplification par contre-courant d'un « effet élémentaire »:

-l'« effet élémentaire » est la différence d'osmolarité qui se crée entre le fluide tubulaire de la BDH en équilibre osmotique avec l'interstitium (>300mOsml/kg)et le fluide tubulaire de la BLAH(<300mOsml/Kg).

-cet effet se reproduit à tous les niveaux : amplification par contre-courant d'un «effet élémentaire » ; concentration progressive du liquide interstitiel depuis la jonction corticomédullaire vers la médullaire interne, et au contraire, la dilution progressive du fluide dans la BLAH pendant son parcours vers le cortex.

b-Dans la médullaire interne:

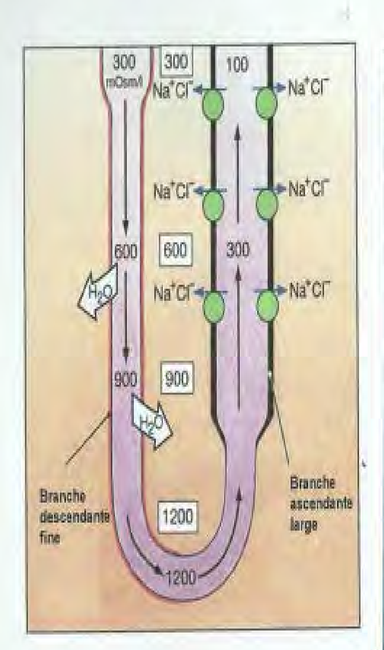
• Les seuls segments de néphron présents à coté des CC sont les segments grêles descendants et ascendants des anses de Henle, ils sont incapables d'effectuer un transport actif de NaCl.

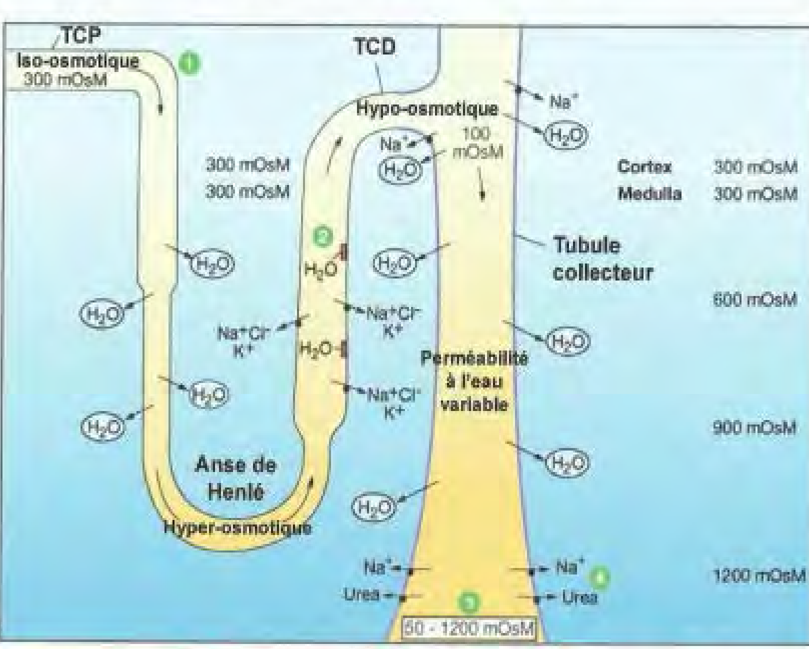
• L'osmolalité interstitielle de la médullaire interne est majoritairement due à l'accumulation intrestitielle d'urée.

Résultat:

-en restriction hydrique, l'ADH est stimulée et provoque la réabsorption de l'eau libre au niveau du canal collecteur;

-en charge aqueuse, l'ADH est inhibée; il n'y a pas de réabsorption de l'eau libre



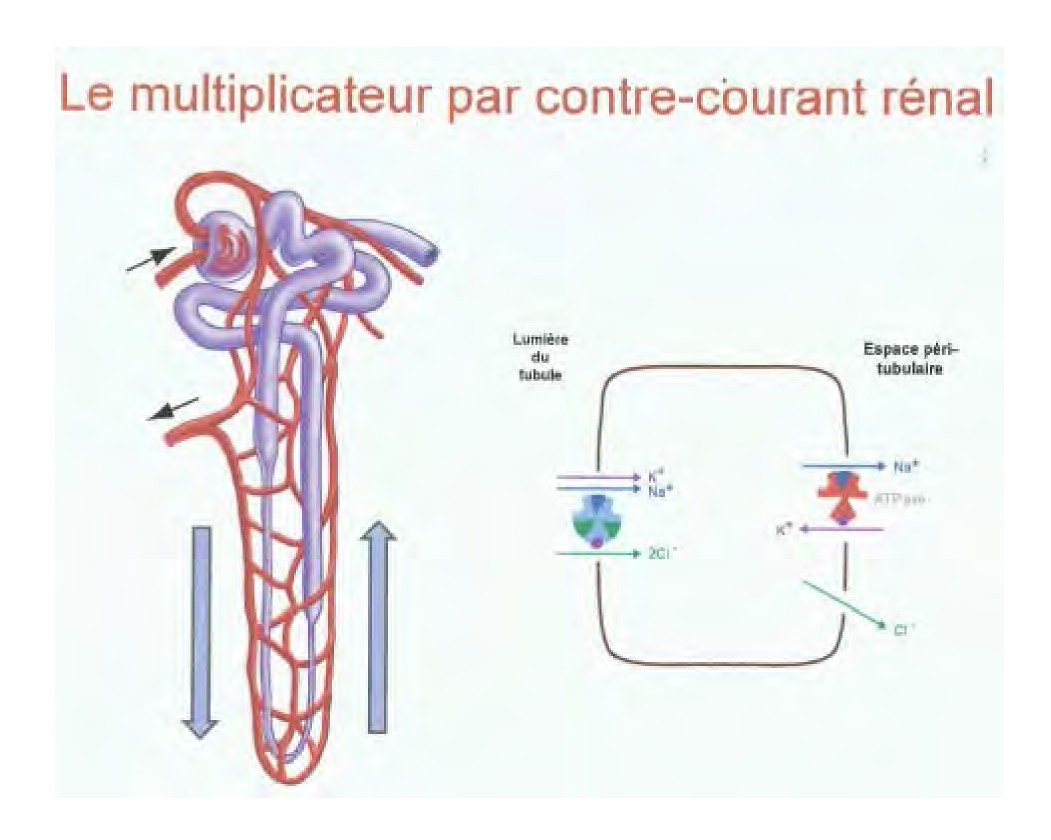


B-Rôle des vasa recta:

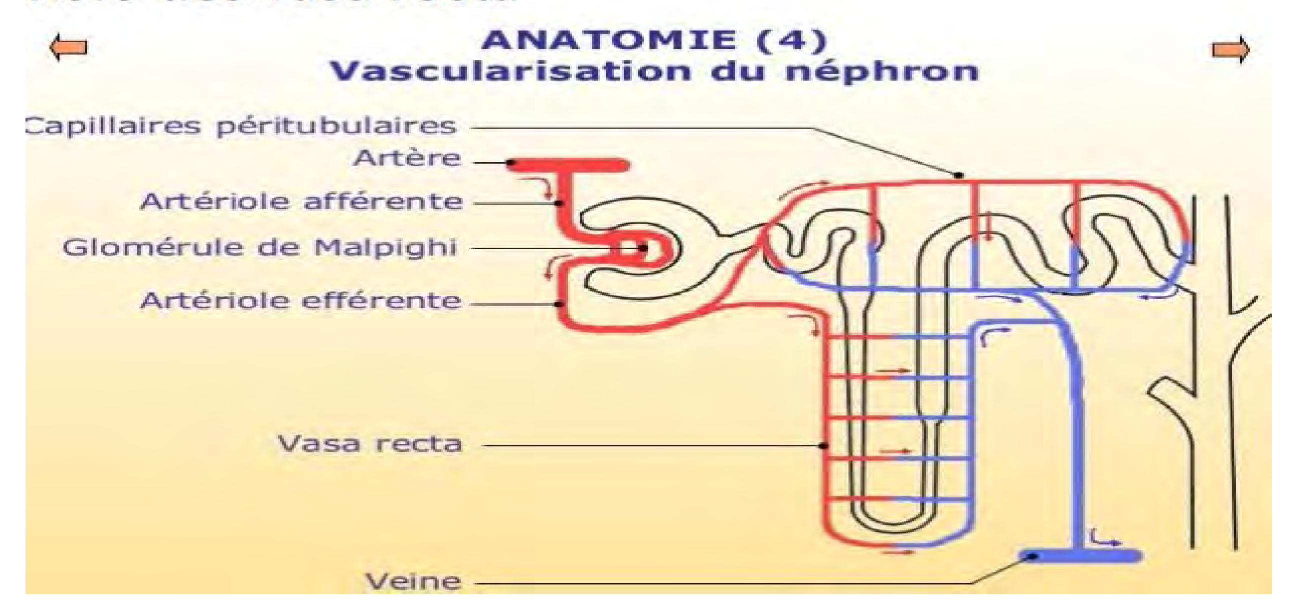
L'équilibration via l'interstitium du sang descendant vers la médullaire interne avec le sang remontant vers la médullaire externe, permet un échange d'eau et de solutés entre vasa recta. Ainsi:

-les vasa recta descendants sont pauvres en eau et riches en osmoles (NaCl et urée)

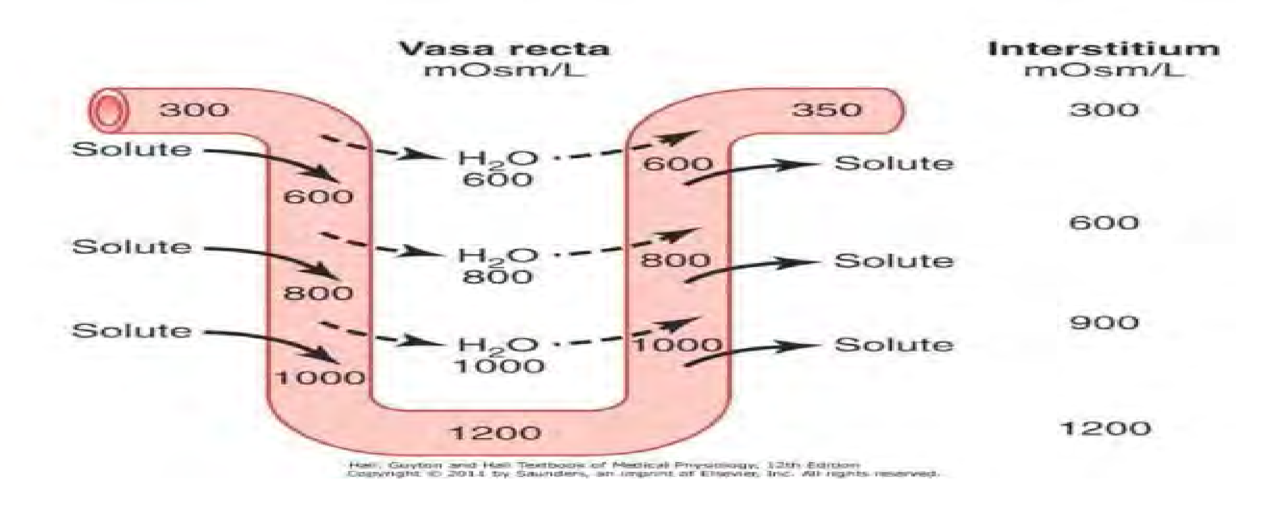
-les vasa recta ascendants sont riches en eau et pauvres en osmoles en soustrayant l'eau réabsorbée par les BDH et CC .



Rôle des vasa recta



Rôle des vasa recta



V-Mécanismes d'acidification de urine:

• Le PH plasmatique est légèrement alcalin: constante biologique maintenue entre 7,38 à 7,42 grâce à l'annulation du bilan des acides et des alcalins.

• L'organisme est soumis à une agression acide permanente(production cellulaire du CO_2 ,apport alimentaire de 1mEq/kg d'ions H+ fixes par jour).

• Le rein participe avec d'autres systèmes à la lutter contre cette charge acide. Il doit éliminer les ions H^+ d'une part et conserver le stock de bicarbonates d'autre part.

<u>A-Réabsorption des bicarbonates filtrés sans excrétion d'ions H+ :</u> voir schémas

• Les bicarbonates filtrés sont intégralement réabsorbés : 80% dans le tubule proximal, 15% dans l'anse de Henle et le reste dans le TCD et CC.

• Pour être, réabsorbé, le bicarbonate se combine à l'ion H+ sécrété par la cellule vers le liquide tubulaire activement via l'échangeur Na+ -H+ ou via une H+ -ATPase, pour donner H2CO3 .

• Une anhydrase carbonique(AC) encrée dans la bordure en brosse catalyse la déshydratation du H2CO3 .

• Le CO2 formé diffuse dans la cellule se combine avec H2O sous l'action d'une(AC) intracellulaire, du bicarbonate est régénéré et sort passivement au pôle basal par un cotransporteur Na+ - HCO3 - .

Lumière cellule du TCP sang

Na^+ — Na^+ — Na^+

$HCO_3^- + H^+$ — $H^+ + HCO_3^-$ — HCO_3^-

H_2CO_3 — H_2CO_3

AC m — AC c

$H_2O + CO_2$ — $CO_2 + H_2O$

K^+ — Na^+

AC m: anhydrase carbonique membranaire

AC c: anhydrase carbonique cytoplasmique

Réabsorption des bicarbonates filtrés

B-Excrétion nette d'acide (des ions H+):

• L'excrétion a lieu principalement au niveau des segments distaux des néphrons(TCD et CC) où il n'y pas (ou très peu) de bicarbonates.

• Les H+ sécrétés seront tamponnés par:

-le système NH3 /NH4 +d'une part, issu du métabolisme de la glutamine dans le TCP (ammoniogenèse et ammoniurie);

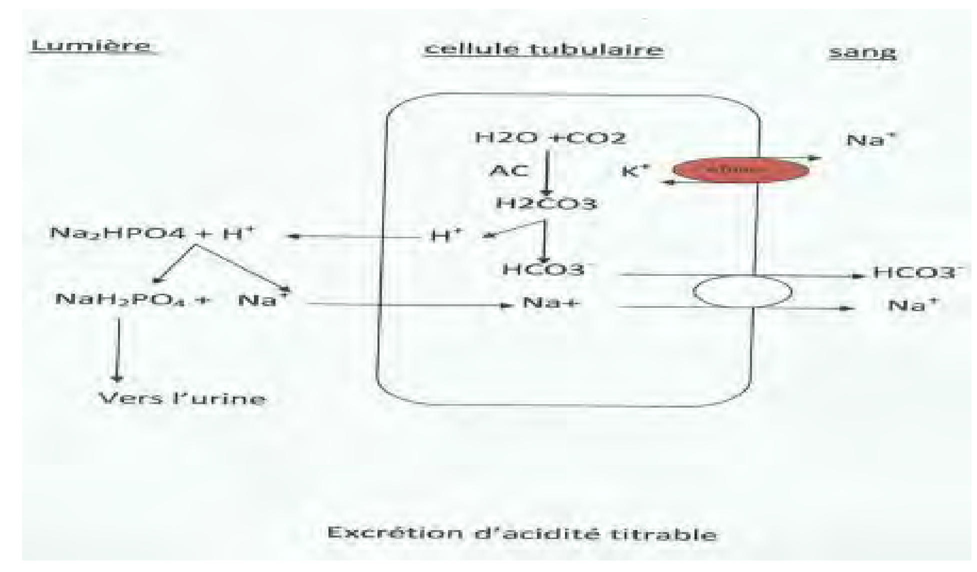
-le système tampon HPO4 - /H2PO4 - (acidité titrable). La quantité d'ions H+ excrétée sous forme libre est minime. V-Mécanismes d'acidification

1-Excrétion d'ions H+ sous forme d'acidité titrable :

• L'acidité titrable de l'urine est la quantité de base forte (mmole de NaOH) qu'il faut lui ajouter pour amener son pH(5 à 6) au pH plasmatique (7,3à7,4).

• C'est l'équivalent de la quantité d'ions H+ fixés sur les tampons urinaires constitués par les sels d'acides faibles dont le principal est le phosphate disodique(Na2HPO4)qui peut fixer des protons sécrétés et former du phosphate monosodique (NaH2PO4)excrété dans l'urine.

« En moyenne, l'acidité titrable représente environ un 1/3 de l'excrétion journalière d'ions H+ soit 25mEq H+ /24h, elle est peu régulée, surtout elle n'est pas affectée par l'acidose. »



Excrétion d'acidité titrable

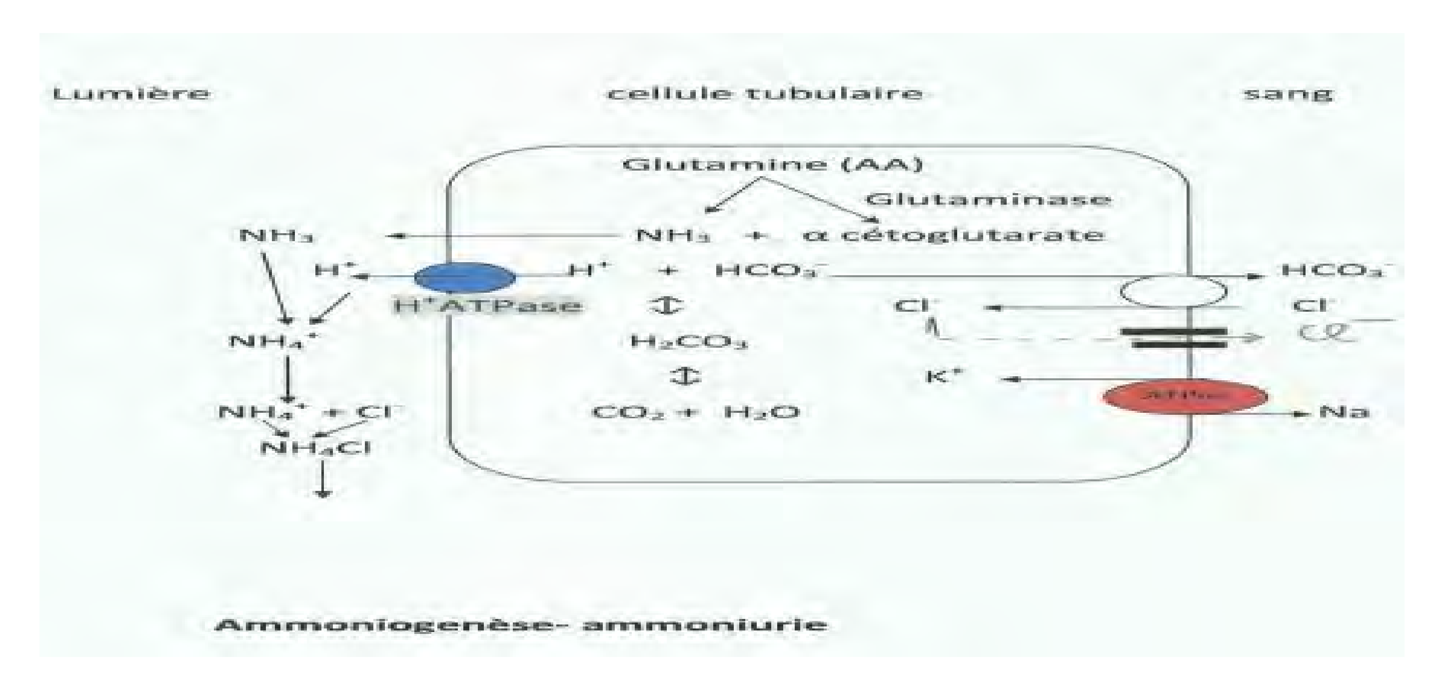
2-Excrétion d'ions H+ sous forme d'ammonium(NH4 +) :

• C'est le mécanisme prédominant car il détermine une excrétion acide abondante (2/3 de l'excrétion journalière d'ions H+) et adaptable.

• Les H+ sécrétés sont tamponnés, au niveau du canal collecteur, par une base faible qui joue le rôle de tampon volatil : l'ammoniac NH3 synthétisé par les cellules tubulaires proximales à partir de la glutamine.

• L'ammoniac sécrété au niveau proximal est réabsorbé au niveau de la BLAH et subit un recyclage intramédullaire.

• L'ammoniac médullaire est sécrété dans les canaux collecteurs. Il tamponne dans la lumière les ions H^+ sécrétés activement par les cellules intercalaires. Ceux-ci seront excrétés sous forme de chlorures d'ammonium(NH4Cl).



VI-Conclusion :

« Le rein régule l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes indépendamment les unes des autres, ce qui est indispensable pour maintenir l'homéostasie du milieu intérieur. Le transport du sodium est le moteur de tous les autres transports et l'intégrité de la cellule tubulaire rénale s'impose. »